

Министерство охраны здоровья Украины
Запорожская медицинская академия последипломного образования
Кафедра онкологии

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА)



Украина
Запорожье - 2007 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РАССМОТРЕНЫ НА ЦЕНТРАЛЬНОМ МЕТОДИЧЕСКОМ СОВЕТЕ ЗАПОРОЖСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ И РЕКОМЕНДОВАНЫ В КАЧЕСТВЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ДОКУМЕНТА. ПРОТОКОЛ № 1 ОТ 21.02.2007 ГОДА.

Организация-разработчик: кафедра онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования врачей

Автор: к.мед.н., доцент Волошина Н.Н.
тел./факс кафедры 287-03-59, тел. 286-04-20
Email: dr_nadezhda@mail.ru

Рецензенты: д.мед.н., профессор Ковалев А.А.
к.мед.н., профессор Жарких А.В.

Список сокращений:

ВПГ — вирус простого герпеса
ВПЧ — вирус папилломы человека
ЗТ — зона трансформации
ИППП — инфекции, передаваемые половым путем
ИФА — иммуноферментный анализ
ПВИ — папилломавирусная инфекция
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РШМ — рак шейки матки
ФЗШМ — фоновые заболевания шейки матки
ЦИН — цервикальная интраэпителиальная неоплазия

Каждый день в мире более 1400 женщин узнают о том, что они больны раком шейки матки, и около 750 умирают от этой патологии. Одна смерть каждые 2 минуты!

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) является актуальной проблемой в современной онкологии, занимая второе место среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. Последнее десятилетие характеризуется изменением структуры заболеваемости РШМ, прослеживается тенденция к его росту у женщин репродуктивного возраста во всех странах мира.

Степень распространения опухолевого процесса играет основную роль в определении прогноза заболевания.

В снижении заболеваемости и смертности от рака шейки матки ведущее значение имеет ранняя диагностика и рациональное лечение предраковых заболеваний шейки матки.

К числу постоянных проблем практической гинекологии относятся вопросы тщательного отбора больных с повышенным риском возникновения цервикального рака и контроля за их состоянием.

По данным Э.В. Коханевич (1997), частота дисплазий (цервикальные неоплазии) шейки матки в популяции составляет до 5%, а в структуре заболеваний шейки матки — 17—20%.

Злокачественная трансформация многослойного плоского эпителия наблюдается почти у 30% больных с дисплазиями шейки матки. В связи с чем, своевременная диагностика и лечение дисплазий являются актуальными для профилактики и снижения частоты заболеваемости раком шейки матки.

В Украине сложилась неблагоприятная обстановка по РШМ. Повышение заболеваемости РШМ коррелирует с ростом инфекций, которые передаются половым путем.

Ежегодно в Украине умирает до 2,5 тысяч больных РШМ, из них до 700 — женщины репродуктивного возраста. Целью отраслевой программы «Скрининг патологии шейки матки в Украине», принятой на 2005 — 2010 годы, является уменьшение уровня заболеваемости и смертности от РШМ через реформирование и изменение подходов к

профилактике РШМ. Основная задача программы — своевременная диагностика, обследование и адекватное лечение больных с предопухолевой патологией.

Наиболее распространенным для диагностики патологии шейки матки является цитологический метод. Но этот метод исследования не является совершенным, поскольку его ошибки, равные 5—40%, охватывают как безобидную вирусную пролиферацию, так и подлинных предвестников рака. Кроме того, позитивные мазки не могут быть руководством к слепой биопсии и лечению. Ситуация значительно усложняется низким качеством цитологических исследований из-за причин несоблюдения специалистами требований к технологии их выполнения.

В ходе эпидемиологических и лабораторных исследований ученым удалось доказать: основным этиологическим фактором развития РШМ и предраковых изменений эпителия цервикального канала является вирус папилломы человека (ВПЧ), а точнее — некоторые его типы, которые сегодня называют высокоонкогенными. Эти знания послужили толчком для разработки вакцины против ВПЧ, которая должна снизить вероятность заражения вирусом женщин, а соответственно, повлиять на риск развития РШМ. Однако актуальными продолжают оставаться вопросы организации скрининга женского населения с целью своевременного выявления неоплазий шейки матки.

В последние годы большое прогностическое значение придается тестированию на ВПЧ. Возможно, ДНК-типирование скоро станет более экономичным, эффективным и перспективным скрининговым методом.

Решение этих вопросов — практически важная область дальнейших исследований.

С учетом выхода приказа МОЗ Украины № 676 от 31.12.2004 года «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», принятием отраслевой программы «Скрининг патологии шейки матки на 2005—2010 годы», разработкой и предстоящим внедрением вакцин против вируса папилломы человека в методические рекомендации, изданные в 2005 году внесены изменения и дополнения.

Рекомендации предназначены для врачей акушер-гинекологов, онкогинекологов, семейных врачей, студентов медицинских ВУЗов, врачей-лаборантов.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Эпидемиологическими и лабораторными исследованиями ученым удалось доказать: основным этиологическим фактором развития РШМ и предраковых изменений эпителия шейки матки и цервикального канала является вирус папилломы человека (ВПЧ), а точнее — некоторые его типы, которые сегодня называют высокоонкогенными. Вариабельность заболеваемости цервикальным раком может быть объяснена региональными различиями в распространенности высокоонкогенных серотипов ВПЧ, непосредственно связанных с развитием РШМ.

Во всем мире можно выделить 15 наиболее часто отмечаемых высокоонкогенных типов HPV: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 и 66. Наиболее высокая частота типа 16 обнаружена в Северной Африке, 18 — в Южной Азии, 45 — в Южной Африке, 31 — в Центральной и Южной Америке. При изучении ВПЧ-серотипов, превалирующих в каждом регионе, установлено, что серотипы 16 и 18 в совокупности обуславливают 71% случаев цервикального рака в мире.

Анализ результатов исследований, касающихся ВПЧ и РШМ (2000-2005 годы) свидетельствует, что ВПЧ является не только основной, но и непосредственной причиной развития РШМ.

К одному из перспективных направлений дальнейшего изучения роли ВПЧ в этиологии и патогенезе предрака и рака шейки матки отводят поиску иницирующих кофакторов, которыми могут быть другие инфекционные агенты, такие, как вирус простого герпеса, цитомегаловирус, хламидии и даже простейшие и неспецифическая бактериальная флора, колонизирующая половые пути.

Важную роль в этиологии и патогенезе дисплазий шейки матки играют эндогенные факторы: гормональные и метаболические нарушения. По современным представлениям, в генезе гиперпластических процессов на шейке матки состояние гормонального дисбаланса имеет важное значение. Гормональный дисбаланс выявляется задолго до возникновения первых клинических проявлений заболевания шейки матки. Возникновению дисплазий шейки матки у женщин репродуктивного возраста предшествуют перенесенные воспалительные процессы матки и придатков на фоне нарушения менструальной функции. Вследствие имеющихся в организме гормональных нарушений отмечается высокая частота

сопутствующих гинекологических заболеваний — миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, фиброзно-кистозные мастопатии, хронические сальпингоофориты. У пациенток с ранним наступлением менархе и полового созревания увеличивается риск заболеваний шейки матки в 5—7 раз. Коррекция гормонального статуса оптимизирует лечебный процесс при заболеваниях шейки матки.

Травма шейки матки (во время родов, абортов, грубых лечебных манипуляций) влечет за собой изменение кровоснабжения, иннервации и трофики органа, что создает условия для нарушения регенерации и пролиферации эпителия шейки матки. Химические и травматические воздействия на шейке матки также способствуют возникновению дисплазий.

Доказано, что более 1/3 больных с дисплазией шейки матки ранее получали интенсивное и неадекватное медикаментозное лечение по поводу псевдоэрозии шейки матки, а у 25% пациенток с клинически выраженной дисплазией шейки матки ранее была произведена диатермокоагуляция.

В генезе малигнизации эпителия шейки матки не менее важной представляется роль иммунной системы. Исследованиями последнего десятилетия установлено, что иммунодефицит является обязательным компонентом любой вирусной инфекции, что ведет к признанию необходимости сочетания этиотропного лечения этих болезней с коррекцией ассоциированных с ними иммунологических дефектов.

Для правильного патогенетического подхода к лечению фоновых (ФЗШМ) и предраковых заболеваний важно знать анатомогистологические особенности шейки матки.

СТРОЕНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Шейка матки состоит из соединительной, мышечной и эластической тканей и покрыта многослойным плоским и цилиндрическим эпителием. Основным компонентом является соединительная ткань. Гладкая мускулатура, составляющая 15% субстанции, расположена главным образом в эндоцервиксе. Вагинальная же часть фактически лишена гладкомышечных волокон. Ткань перешейка, напротив, на 50—60% представлена мышечными элементами, расположенными концентрически и выполняющими функцию сфинктера, активность которого обеспечивает двойная симпатическая и парасимпатическая иннервация.

Многослойный плоский (сквамозный) эпителий. Видимая, вагинальная часть шейки матки покрыта неороговевающим многослойным плоским эпителием, который рассматривают как «нативный» эпителий. Этот эпителий у женщины репродуктивного возраста постоянно перестраивается путем пролиферации, созревания, десквамации и полностью замещается новой популяцией клеток каждые 4—5 дней.

Многослойный плоский эпителий имеет высоту 150—200 мкм и делится на три зоны: 1) базальный слой, или герминативный, обеспечивающий пролиферацию эпителиальных клеток; 2) шиповатый — промежуточный слой, или «stratum spinosum», и 3) поверхностный слой, который состоит из клеток зрелой клеточной популяции.

Поверхностный слой является наиболее дифференцированной частью плоского эпителия. Клетки этого слоя плоские, имеют объемную цитоплазму и маленькое пикнотическое ядро. Фактическое отсутствие десмосом между поверхностными клетками объясняет их рыхлую связь и легкую десквамацию.

Многослойный плоский эпителий экзоцервикса расположен на базальной мембране, состоящей из фиброзной соединительнотканной стромы. В ней имеется хорошо развитая капиллярная сеть.

Основная функция многослойного плоского эпителия экзоцервикса, как и любого эпителия, расположенного на границе с внешней средой — защитная. Это его назначение определяется наличием кератина в клетках (обеспечивает прочность слизистой) и гликогена (продукция кислоты во влагалище обусловлена метаболизмом гликогена влагалищными лактобактериями).

Цилиндрический эпителий.

Слизистая цервикального канала (эндоцервикс) состоит из одного слоя муцинсекретирующего цилиндрического эпителия, который расположен как на поверхности, так и в подлежащих железистых структурах. Последние традиционно называют цервикальными железами.

Клетки цилиндрического эпителия характеризуются базально расположенным ядром и высокой цитоплазмой, заполненной муцинозными вакуолями. Редко наблюдаются несекретирующие клетки с ресничками, основная функция которых заключается в распределении и мобилизации цервикальной слизи.

Зона трансформации.

Пограничная линия между многослойным плоским эпителием экзоцервикса и цилиндрическим эпителием эндоцервикса называется пограничной линией или зоной трансформации (ЗТ). ЗТ с трудом визуализируется невооруженным глазом. Ее локализация, однако, легко устанавливается при помощи кольпоскопа после аппликации 3% уксусной кислоты. Наличие циркулярных отверстий и сферических возвышений, свидетельствующих о подлежащих эндоцервикальных железах или наботовых кистах соответственно, обнаруживает часть зоны трансформации.

Эндоцервикальная слизистая визуализируется как красная вельветообразная зона, контрастирующая с нежно-розовым блестящим плоским эпителием.

Клиническая идентификация пограничной линии ЗТ важна, поскольку фактически все ЦИН начинаются с этой линии. Протяженность и ограниченность ЦИН совпадают с распространенностью ЗТ.

Каждый тип эпителия происходит из своего собственного типа стволовых клеток и, возможно, с помощью нескольких клеток с бипотентной способностью.

ЗТ у женщин после родов, абортс или хронических инфекций содержит значительно большее число клеток, восприимчивых к вирусным инфекциям, с потенцией к развитию дисплазии и преинвазивного и инвазивного рака шейки матки.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторами риска по возникновению дисплазии шейки матки являются:

- раннее начало половой жизни;
- большое количество сексуальных партнеров;
- частые половые контакты с инфицированным партнером или имевшим контакты с женщиной, болеющей раком шейки матки;
- наличие аногенитальных кондилом и других заболеваний, передающихся половым путем (хламидиоз, генитальный герпес, гонорея, трихомониаз, сифилис, микоплазмоз и т.п.);
- наличие состояний, снижающих иммунитет (молодой возраст, курение, злоупотребление алкоголем, беременность, авитаминоз и другие соматические заболевания);
- отягощенный семейный анамнез;
- нарушения гормонального статуса;
- бесплодие;
- носительство вируса папилломы человека — HPV высокого онкогенного риска (16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 и 66тип).

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН) — патологический процесс, при котором наблюдается гиперплазия, пролиферация, нарушение дифференцировки, созревания и отторжения клеток, начинающийся в переходном метапластическом эпителии, который выражается в появлении атипичных клеток на фоне повышенной пролиферации базальных и парабазальных клеток.

На II Международном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии вместо наименования «дисплазия» и «преинвазивная карцинома» предложили использовать для предраковых изменений шейки матки термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» — ЦИН (CIN — Cervical intraepithelial neoplasia) с выделением 3 степеней тяжести.

ЦИН-I — соответствует слабой, ЦИН-II — умеренной, а ЦИН-III — тяжелой дисплазии и преинвазивной карциноме.

Национальным институтом по изучению рака США с целью единого понимания предраковых состояний шейки матки цитологами и патологами была рекомендована цитологическая классификация (Bethesda System, 1991).

Согласно этой классификации изменения шейки матки, связанные с дисплазией и преинвазивной карциномой предлагается обозначать термином «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени» (squamous intraepithelial lesions low and high grade — LSIL и HSIL соответственно).

LSIL — соответствует легкой дисплазии.

HSIL — соответствует тяжелой дисплазии.

На 7-м Международном конгрессе в Риме (1991) была представлена кольпоскопическая терминология, разработанная представителями стран с испанским, французским и немецким языками.

Кольпоскопическая терминология — (РИМ — 1991 г.)

I. Нормальные кольпоскопические признаки.

А. Оригинальный сквамозный эпителий.

Б. Цилиндрический эпителий.

В. Нормальная зона трансформации.

II. Аномальные кольпоскопические признаки.

А. В пределах зоны трансформации.

1. Укусно-белый эпителий*:

а) Плоский,

б) Микропапиллярный или микроизвилистый.

2. Пунктация (пятнистость)*.

3. Мозаика*.

4. Лейкоплакия*.

5. Йоднегативный эпителий.

6. Атипичные сосуды.

Б. Вне зоны трансформации (эктоцервикс, влагалище).

1. Укусно-белый эпителий*:

а) Плоский,

б) Микропапиллярный или микроизвилистый.

2. Пунктация*.
3. Мозаика*.
4. Лейкоплакия*.
5. Йоднегативный эпителий.
6. Атипичные сосуды.

III. Подозрение на инвазивный рак при кольпоскопии.

IV. Неудовлетворительная кольпоскопия.

- А. Стык эпителиев не визуализируется.
- Б. Выраженное воспаление или атрофия.
- В. Шейка матки не визуализируется.

V. Смешанные признаки.

- А. Небелая микропапиллярная поверхность.
- Б. Экзофитная кондилома.
- В. Воспаление.
- Г. Атрофия.
- Д. Язва.
- Е. Другие.

*** Признаки с малыми и большими изменениями эпителия шейки матки.**

Малые изменения:

Беловатый эпителий
Нежная пунктация
Нежная мозаика
Тонкая лейкоплакия

Большие изменения:

Плотный белый эпителий
Грубая пунктация
Грубая мозаика
Толстая лейкоплакия

Кольпоскопическими критериями ацетобелого эпителия являются беловатые участки слизистой, обнаруживаемые после аппликации уксусной кислоты.

Укусно-белый эпителий — нормально кератинизированный эпителий с увеличенной клеточной и ядерной плотностью, кольпоскопически проявляется в виде белого участка после теста с уксусной кислотой. На этом участке белесоватого или плотного

белого тона нередко присутствует сосудистый рисунок в виде пунктации или мозаики. Поверхность укусно-белой зоны бывает плоской, микропапиллярной или микроизвилистой.

Кольпоскопическая классификация патологических процессов шейки матки (Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В., 1997).

I. Доброкачественные (фоновые) патологические процессы.

1. Эктопия цилиндрического эпителия:
 - а) дисгормональная;
 - б) посттравматическая;
 - в) воспалительная;
2. Доброкачественная зона трансформации (зона доброкачественной метаплазии):
 - а) незаконченная зона трансформации;
 - б) законченная зона трансформации.
3. Воспалительные процессы шейки матки:
 - а) экзоцервицит;
 - б) эндоцервицит;
4. Истинная эрозия.
5. Доброкачественные полиповидные образования.
6. Эндометриоз шейки матки.

II. Предраковые состояния шейки матки.

1. Простая лейкоплакия.
2. Поля дисплазии:
 - а) многослойного плоского эпителия;
 - б) метаплазированного цилиндрического эпителия.
3. Папиллярная зона дисплазии:
 - а) многослойного плоского эпителия;
 - б) метаплазированного цилиндрического эпителия.
4. Предопухолевая зона трансформации.
5. Кондиломы.
6. Предраковые полипы.

III. Преклинический рак шейки матки.

1. Пролиферирующая лейкоплакия.
2. Поля атипического эпителия.
3. Папиллярная зона атипического эпителия.

4. Зона атипической трансформации.
5. Зона атипической васкуляризации.

IV. Клинически выраженный рак.

1. Экзофитная форма.
2. Эндофитная форма.
3. Смешанная форма.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Классификация Папаниколау (Georgy Papanicolau, 1950).

Рар-тест, цитологические заключения, подразделяются на 5 групп.
I гр. — атипических клеток нет.

Нормальная, цитологическая картина, не вызывающая подозрений.

II гр. — изменение морфологии клеточных элементов, обусловленное воспалением.

III гр. — имеются единичные клетки с аномалиями цитоплазмы и ядер, однако точный диагноз установить нельзя, требуется повторное цитологическое или гистологическое исследование.

IV гр. — обнаруживаются отдельные клетки с явными признаками злокачественности.

V гр. — в мазках имеется большое число типично раковых клеток и диагноз злокачественной опухоли не вызывает сомнения.

Рар-классификация основана на определении степени атипии клеток.

Термин «**атипия**», буквально отсутствие нормального строения клеток. В широкой трактовке используется для обозначения ненормального вида клеток при воспалении, лучевом патоморфозе или его используют как степень отклонения при трансформации в злокачественную опухоль.

В настоящее время классификация Папаниколау уже не может полностью удовлетворить потребности клиники.

Новая классификация (терминология Бетесды) позволяет цитологу дать более подробную характеристику цитологического процесса в материале из шейки матки.

Классификация Бетесда — Bethesda System, (1991).

I. Форма ответа:

а) оценка качества препарата;

б) основные категории;

в) описательный диагноз.

Оценка качества препарата:

— материал полноценный;

— цитологическая оценка возможна;

— материал неполноценный (указать причину).

Основные категории:

— в пределах нормы;

— доброкачественные изменения клеток: смотри описательный диагноз;

— патология эпителиальных клеток: смотри описательный диагноз.

Описательный диагноз.

Доброкачественные изменения клеток.

Инфекция:

— Trich Vag;

— грибы;

— преобладание коккобацилл с изменением нормальной микрофлоры влагалища;

— бактерии;

— клеточные изменения, характерные для Herpes simp;

— прочие.

Примечание — папилломавирусные изменения отнесены к патологии эпителиальных клеток плоского эпителия.

Реактивные изменения, связанные с воспалением (включая репаративные):

— атрофия с воспалением (атрофический вагинит);

— лучевые изменения;

— изменения, связанные с внутриматочной спиралью.

Патология эпителиальных клеток.

Клетки плоского эпителия:

Оценить:

— слабовыраженная патология клеток плоского эпителия, включающая слабую дисплазию — ЦИН-I (изменение, связанное с HPV);

— выраженная патология клеток плоского эпителия, включающая умеренную дисплазию (ЦИН-II);

- выраженную дисплазию (ЦИН-Ш и Cr in situ);
- плоскоклеточный рак.

Клетки железистого эпителия:

- клетки эндометрия, цитологически доброкачественные у женщин в постменопаузе;
- клетки железистого эпителия с атипией неясного значения.

Оценить:

- аденокарцинома эндоцервикса;
- эндометриальная аденокарцинома;
- аденокарцинома внематочного происхождения.

Другие злокачественные опухоли: указать.

Гормональная оценка:

(производится только по вагинальным мазкам)

- гормональный тип мазка соответствует возрасту и клиническим данным;
- гормональный тип мазка не соответствует возрасту и клиническим данным;
- гормональная оценка невозможна: указать причину.

Классификация Бетеста-систем (БС) является востребованной в США и других развитых странах.

Одно из главных усовершенствований БС в том, что оценка качества образца сопровождает каждое заключение. Это дисциплинирует клиницистов и обеспечивает преемственность между гинекологами и цитологами.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Особенностью заболеваний шейки матки является значительное запаздывание клинической симптоматики по сравнению с морфологическими изменениями. Даже при наличии злокачественного процесса, больные могут не предъявлять никаких жалоб.

Комплексное обследование при дисплазии шейки матки включает:

- клинические;
- кольпоскопические;
- цитологические;
- морфологические;
- бактериоскопические;

- бактериологические;
- молекулярно-биологические — полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- иммуно-ферментный анализ (ИФА).

Для диагностики дисплазий большое значение имеют данные клинического обследования. При анализе анамнестических данных обращают внимание на характер менструальной функции (возраст наступления менархе, длительность периода становления менструальной функции, ритм менструаций и т. д.), количество и исход беременностей, наличие в анамнезе псевдоэрозий шейки матки, а также характер и эффективность предшествующей терапии, длительность заболевания дисплазией шейки матки. Лишь незначительное число женщин предъявляют жалобы на обильные бели и контактные кровянистые выделения (28,6%), которые всегда должны настораживать клинициста в отношении малигнизации.

Важным и информативным доказательством наличия инфекционных возбудителей рассматривается молекулярно-биологическое исследование с ДНК-типированием и проведением полимеразной цепной реакции (ПЦР).

ПЦР — является «золотым стандартом» в диагностике цервикальных инфекций. Метод основан на принципе естественной репликации ДНК. Тест-системы, основанные на принципе амплификации ДНК, позволяют обнаруживать патогенные для человека бактерии и вирусы даже в тех случаях, когда другими способами (иммунологическим, бактериологическим, микроскопическим) их выявление невозможно.

Правила забора материала для проведения ПЦР исследований:

— Взятие биологического материала должно проводиться строго до начала применения антибактериальных и химиотерапевтических препаратов или не ранее, чем через 10—14 дней после их отмены.

— Повторное обследование на наличие ДНК возбудителя (для контроля эффективности проведенного лечения) необходимо осуществлять не ранее чем через 5—6 недель после курса лечения.

— В течение 2 суток перед исследованием не должно быть половых сношений, спринцеваний, введение медикаментозных средств.

— Нельзя брать материал во время менструации.

— Забор материала из уретры, цервикального канала, влагалища проводят сотрудники лаборатории одноразовыми инструментами.

Для уточнения степени активности инфекционного процесса используют **иммуноферментный анализ (ИФА)**.

Для определения уровня содержания гормонов применяется **иммуноэлектрохемилюминисцентный метод (ИЭХЛ)**, который имеет ряд преимуществ, а именно: короткое время протекания реакции (9—18 минут), высокую чувствительность, широкий диапазон измерения, стабильность калибровки.

Особое значение для диагностики патологических состояний шейки матки отводится **цитологическому исследованию**. С целью ранней диагностики дисплазий шейки матки производят исследование мазков с поверхности покровного эпителия шейки матки и цервикального канала.

Частота обнаружения диспластических изменений при использовании цитологического метода от 30% до 90%. Цитологический метод доступен, безопасен, безболезнен. Метод считается одним из основных в диагностике воспалительных, предраковых и раковых поражений шейки матки. Применяется для скрининга и динамических наблюдений при патологии шейки матки.

Недостатки метода — прямая зависимость качества диагностики, от правильности забора материала, невозможность диагностики распространенности процесса.

Цитологическое исследование может не выявить атипических клеток при наличии патологии шейки матки из-за неправильного забора материала, когда в мазке преобладают клетки крови, бактериальная флора, а клеток плоского и железистого эпителия нет.

Отрицательные стороны цитологического исследования заключаются в том, что выявленные атипические клетки специфичны не только для рака и диагноз требует подтверждения гистологическим исследованием.

Для правильного взятия материала с шейки матки необходимо после удаления слизи произвести легкий «соскоб» с поверхности эктоцервикса и эндоцервикса.

Правильно взятый мазок с шейки матки у здоровой женщины детородного возраста должен содержать многослойный плоский неороговевающий (МПЭ) и высокий цилиндрический (ЦЭ) эпителий.

Правила забора материала для цитологического исследования:

— Забор мазков должен производиться до бимануального обследования и проведения расширенной кольпоскопии.

— Используемые инструменты должны быть стерильными, сухими, поскольку вода и дезинфицирующие растворы разрушают клеточные элементы.

— Качество цитологических мазков снижается, если после спринцевания, введения во влагалище медикаментов и полового акта прошло менее суток.

— При цитологической диагностике обязательно учитывают клинические данные и участки шейки матки, с которых взят материал.

— Материал для цитологического исследования берется прямыми цервикобрашами (цервикальными щеточками) и щеточками, изогнутыми под углом 90°. С помощью этих инструментов одновременно берутся мазки с влагалищной части шейки матки, переходной зоны и нижней трети цервикального канала.

У 18—20% больных с преклиническим РШМ (по данным литературы) макроскопически шейка матки выглядит не измененной.

В постменопаузальном периоде у больных РШМ преобладает **внутрицервикальная патология**.

Исходя из этого, мазки для цитологического исследования при первичном осмотре следует брать у всех женщин, учитывая возрастные особенности расположения зоны трансформации (ЗТ).

Если материал неполноценный и лаборатория не может дать заключение, мазок должен быть повторен, поскольку рак или ЦИН не могут быть исключены.

Если цитологическое заключение ограничено наложением крови, слизи и другими артефактами, повторение мазка может дать более качественный тест.

В случаях, когда воспалительный налет затрудняет интерпретацию, предварительно показано лечение специфической инфекции.

Важным является факт наличия в мазке как плоских, так и эндоцервикальных и метапластических клеток — это подтверждает, что была захвачена зона трансформации, которая является зоной максимального риска цервикального рака.

В зависимости от результатов цитологического исследования определяется тактика врача при выявлении различных патологических состояний эпителия шейки матки.

**Врачебная тактика в зависимости от результатов
цитологического исследования**

№ п/п	Рар-тест (тип)	Цитологическое заключение	Тактика врача
1	I	Цитограмма без особенностей	Подлежит обычным проф. осмотрам.
2	II-а	Цитограмма воспаления	Противовоспалительное лечение и повторное цитологическое обследование.
3	II-б	Пролиферация клеток плоского, цилиндрического эпителия, метаплазия, гиперекра-тоз	Изучение гормонального фона, скрытых инфекций, биоценоза влагалища. Коррекция нарушений. Контрольное обследование.
4	III-а	Слабая дисплазия (клинически: на фоне доброкачественных-ФЗШМ или неизменной слизистой)	Диспансеризация. Дообследование с использованием кольпоскопии, ПЦР, ИФА, биопсия по показаниям. Лечение. Наблюдение в течение года.
5	III-б	Умеренная и тяжелая дисплазия на фоне неизменной слизистой, ФЗШМ или предопухолевых процессов	Диспансеризация. Дообследование с использованием кольпоскопии, ПЦР, ИФА, биопсия, соскоб цервикального канала, УЗИ, изучение гормонального фона. При отсутствии гистологического подтверждения — наблюдение в течение года с цитологическим и кольпоскопическим контролем каждые 3 месяца. При морфологическом подтверждении диагноза — комплексное лечение, диспансерное наблюдение 2 года.
6	IV	Подозрение на рак, возможно рак in situ	Диспансеризация. Уточнение диагноза. Дообследование с использованием кольпоскопии, ПЦР, ИФА, прицельная биопсия, конусовидная биопсия, соскоб цервикального канала, УЗИ. Изучение гормонального фона. При подтверждении диагноза — лечение в онкодиспансере.
7	V	Рак	То же, что и для IV типа.
8	VI	Материал взят не качественно	Повторить забор материала для цитологического исследования.

Одним из основных методов исследования влагалищной части шейки матки является **кольпоскопический**, основная сущность которого состоит в осмотре и ревизии состояния эпителия шейки матки и влагалища при увеличении в 7—28 и более раз.

При кольпоскопии устанавливаются подозрительные участки для цитологического исследования и прицельной биопсии. Наиболее часто для оценки состояния эпителия шейки матки и влагалища, выявления очага поражения используется расширенная кольпоскопия с применением тестов, когда используется реакция тканей в ответ на обработку медикаментозными составами.

Расширенное кольпоскопическое исследование проводят с применением растворов 3% уксусной кислоты и 2—3% раствора Люголя. Несмотря на высокую информативность кольпоскопии, с высокой точностью верифицировать характер, глубину и распространенность процесса при данном обследовании невозможно.

По кольпоцервикоскопической картине различают такие виды эпителиальной дисплазии: **поля дисплазии, папиллярная зона дисплазии, предопухолевая зона трансформации, лейкоплакия, кондиломы, предраковые полипы** (Коханевич Е.В. и др., 1997).

Поля дисплазии метаплазированного цилиндрического эпителия являются одной из форм очаговой метаплазии, которая обнаруживается при расширенной кольпоцервикоскопии в виде белых или бело-розовых мономорфных полигональных эпителиальных участков, отделенных друг от друга ярко-розовыми или красными границами. Такая кольпоскопическая картина обнаруживается после длительного (в течение 30—40 с) воздействия уксусной кислоты. После прекращения действия уксусной кислоты, т.е. через 1—1,5 минут от момента аппликации поля не визуализируются. Это обстоятельство обусловлено тем, что клетки метаплазированного призматического эпителия являются слизеобразующими, в отличие от клеток многослойного плоского неороговевающего эпителия.

Поля дисплазии многослойного плоского эпителия у большинства больных не сопровождают воспаление, не поддаются обычной консервативной терапии, склонны к рецидивам даже после лечения и наблюдаются преимущественно у женщин с нарушенным ритмом секреции стероидных гормонов яичников.

Приведенные данные свидетельствуют о целесообразности разграничения полей дисплазии многослойного плоского и полей метаплазии призматического эпителия, как для уточнения кольпоцервикоскопической семиотики и характера патологического процесса, так и для определения прогноза и последующего дифференцированного патогенетического лечения предраковых состояний шейки матки. Поля дисплазии являются фоном, на котором может возникать плоскоклеточный рак шейки матки с преимущественно экзофитной формой роста.

Папиллярная зона дисплазии во влагалищной части и в цервикальном канале при кольпоскопии выглядит как красные мономорфные вкрапления на фоне белого или розового пятна. Папиллярная зона дисплазии локализуется чаще на стыке двух видов эпителия — многослойного неороговевающего плоского и призматического, т.е. в области наружного зева. Очаг папиллярной зоны дисплазии часто сочетается с полями дисплазии, иногда — отторгается, и на её месте видна истинная эрозия.

Для **папиллярной зоны дисплазии многослойного плоского эпителия** характерны такие признаки: макроскопически шейка матки не изменена; белое пятно с красными вкраплениями определяется кольпоцервикоскопически на фоне многослойного плоского эпителия и не реагирует на уксусную кислоту. Границы патологического очага четкие, извилистые, хорошо подчеркиваются отрицательной пробой Шиллера на фоне окружающего люголь-положительного многослойного плоского эпителия.

Дифференциация папиллярной зоны дисплазии многослойного плоского эпителия и метаплазии призматического эпителия целесообразна, поскольку, как показал опыт, папиллярная зона дисплазии многослойного плоского эпителия прогностически является одной из неблагоприятных форм предрака. На ее фоне рак обнаруживается чаще, чем на фоне других видов цервикальной неоплазии.

Папиллярная зона метаплазированного цилиндрического эпителия образуется в большинстве случаев на фоне хронического воспаления, преимущественно вирусного характера, ликвидация которого приводит к нормализации регенеративной метаплазии.

В зависимости от того выявляется ли дисплазия шейки матки только при кольпоскопии или видна невооруженным глазом выделяют кольпоскопически и клинически выраженные ее формы.

Предопуховая зона трансформации определяется при расширенной кольпоскопии в виде белых мономорфных ободков вокруг выводных протоков желез. Морфологически такие участки характеризуются гиперплазией метаплазированного эпителия с признаками атипии. При определенных условиях является фоном, на котором образуется одна из наиболее злокачественных форм опухолей шейки матки — аденокарцинома.

Лейкоплакия — определяется в виде белых пятен с мелкозернистым, гладким или неровным рельефом. Локализация — главным образом во влагалищной части шейки матки, реже — на фоне полипов. Пятна имеют перламутровый блеск различной степени выраженности. Форма и размер белых пятен могут быть самыми разнообразными. Границы очага не четкие, извилистые, могут быть стерты. Проба Шиллера отрицательна, поэтому при расположении на фоне многослойного сквамозного эпителия выглядят как беловатые бляшки на темно-коричневом фоне.

Кондиломы шейки матки гистологически подразделяются на плоские, инвертирующие и атипические, которые обычно в клинической практике называют плоскими кондиломами. Плоские кондиломы располагаются в толще эпителия и практически не видны невооруженным глазом.

Некоторые авторы описывают проявления папилломавирусной инфекции в виде так называемого кондиломатозного вагинита и цервицита.

При осмотре определяется крапчатость слизистой с мелкими шипообразными возвышениями над поверхностью. Отсутствие четких контуров, в отличие от плоских кондилом, позволяет выявить заболевание только с помощью кольпоскопии. Озлокачествление плоских кондилом с атипией до степени интраэпителиального рака происходит у 4—10% женщин в течение 2 лет, тогда как озлокачествление обычной кондиломы без атипии наблюдается в 5% случаев в течение 5—7 лет.

В связи с большим разнообразием проявления вирусного инфицирования, специфического комплекса кольпоскопических признаков при плоских кондиломах нет.

При кольпоскопии могут обнаруживаться зона превращения — типичная и атипичная, ацетобелые участки с четкими границами, не возвышающиеся над поверхностью, шиловидные выросты эпителия,

мозаика, пунктация, немые йоднегативные участки, атипические сосуды. Одним из признаков плоских кондилом можно считать неравномерное поглощение йодного раствора Люголя беловатым участком эпителия, после обработки уксусом, что отличает его от атипического эпителия, не содержащего гликоген.

Важным этапом диагностики дисплазий шейки матки является **гистологическое исследование.**

Для качественного его выполнения необходимо производить прицельную ножевую биопсию под контролем кольпоскопии из пораженных участков шейки матки.

Взятие материала для биопсии оптимально производить скальпелем или радиоволновой петлей. Электропетля повреждает ткани, что осложняет последующее патогистологическое исследование.

За биопсией шейки матки должно следовать **выскабливание цервикального канала**, так как переходная зона (наиболее вероятное место начала злокачественного процесса) может располагаться в цервикальном канале.

Заключительный результат в этом случае даст **конусовидная биопсия** шейки матки с послойным гистологическим исследованием удаленной ткани.

Такая биопсия, кроме диагностического этапа, может оказаться и лечебным воздействием, если она произведена в пределах здоровых тканей и морфологические изменения не превысили по тяжести рак *in situ* шейки матки.

Таким образом, для правильного установления диагноза и последующего адекватного лечения дисплазий шейки матки необходим поэтапный подход с использованием комплекса диагностических исследований.

Трансабдоминальная и трансвагинальная эхография органов малого таза позволяет точно установить размеры шейки матки, выявить nabothovy kisty в толще шейки матки, оценить их характер, размер и глубину залегания, что влияет на выбор метода лечения. УЗ-сканирование позволяет оценить характер слизистой оболочки цервикального канала и полости матки, а также уточнить данные осмотра и кольпоскопии в отношении локализации полипов шейки матки.

ЛЕЧЕНИЕ

Большинство современных режимов лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий базируются на деструкции пораженного эпителия с помощью иссечения электрохирургическим путем или проведением лазеро-вапоризации, криодеструкции или радиохирургического иссечения. Однако, более чем у половины больных, которым проведено только деструктивное лечение, возникают рецидивы заболевания, которые тяжело поддаются лечению, а возможности проведения повторного хирургического вмешательства ограничены.

Часто при недостаточном обследовании пациенток (без изучения биоценоза влагалища и гормонального фона, на котором возникли цервикальные интраэпителиальные неоплазии) а также неадекватной санации партнера происходит повторное инфицирование пациентки, и даже при хороших первичных результатах лечения возникают рецидивы заболевания.

Не вызывает сомнения необходимость комплексного лечения, направленного на нормализацию состояния иммунной системы, гормонального фона и биоценоза влагалища.

Комплексное лечение дисплазий шейки матки включает ряд обязательных условий:

- пациенткам следует рекомендовать прекратить курение. По данным статистики, курящие женщины в три раза чаще заболевают раком шейки матки, чем те, которые не курят;

- нормализовать функционирование желудочно-кишечного тракта, особенно печени. Пациенткам следует рекомендовать проводить очищение кишечника и минеральное питье. На протяжении всего лечения и после него больным необходимо предписывать диету с овощами и фруктами (богатыми клетчаткой и антиоксидантами). Рекомендовать значительное уменьшение потребления животных жиров и заменять их растительными маслами. Необходимо ограничить в рационе алкоголь, кофе и заменить обычный сахар медом;

- при выявлении инфекций, передающихся половым путем (ИППП), первоначально необходимо провести полноценную санацию;

- пациентов следует предупреждать о том, что обследование и лечение необходимо проводить обоим партнерам, а на период терапии и в течение 6 месяцев после нее следует рекомендовать барьерную контрацепцию с помощью презерватива.

Лечение, направленное на нормализацию состояния иммунной системы.

— Применяется неспецифическая иммунотерапия (витамины А, В, С, Е, D), десенсибилизирующие средства, индукторы интерферона, адаптогены (настойка элеутерококка, китайского лимонника), синтетические иммуномодуляторы (тиотриазолин, декарис, пентоксил, метилурацил). Рекомендуется назначать тиотриазолин в таблетках по 0,1 x 3 раза в день на протяжении 2—3 недель.

Обсуждая вопрос об этиологическом, антибактериальном лечении следует отметить новые сообщения, появившиеся в литературе за последние годы.

При хламидийной инфекции в сочетании с дисплазией шейки матки наряду с хорошо зарекомендовавшими антибиотиками тетрациклинового ряда (доксидиклин, метациклин, юнидокс-солютаб и др.), макролидами (макропен, фролимид, вильпрафен и др.) доказана высокая терапевтическая активность азитромицина (из группы азалидов) или сумамеда.

Рекомендуется применять Сумамед однократно по 1,0 грамму, что не уступает по эффективности 7 дневному курсу препаратами тетрациклинового ряда.

При хронической хламидийной инфекции рекомендуется прием сумамеда по 1,0 грамму на 1, 7, 14 день лечения. При этом терапевтическая концентрация в фагоцитах создается на протяжении 21—30 дней.

При трихомонадной инфекции используют следующие препараты:

Трихопол по 500 мг x 2 раза в день — 7—10 дней, тинидазол — 2 гр. однократно, трикасад, тиберал (орнидазол) по 500 мг x 2 раза 5 дней, наксоджин (ниморазол).

Для лечения вагинального кандидоза рекомендуется общее (Дифлюкан — 150 мг, или Дифлюкан по 50 мг ежедневно на протяжении 7 дней, низорал по 0,2 x 2 раза в сутки — 5—7 дней) и местное лечение (Микогал-свечи, клотримазол, пимафуцин, гино-певарил, бетадин и др.).

Широкий спектр воздействия на вульвовагинальные инфекции оказывает препарат Тержинан-вагинальные таблетки № 6 или № 10. Препарат назначается для санации шейки матки при сочетанной бактериально-грибковой инфекции и при подготовке шейки матки к деструктивному лечению.

Дисплазии шейки матки, возникшие на фоне бактериального вагиноза, сочетаются с язвенными цервицитами, трудно поддаются лечению, часто рецидивируют.

Для лечения бактериального вагиноза применяется Трихопол *per os* (в таблетках по 250 мг) — 2 таб. х 2 раза в день после еды на протяжении 7—10 дней + местно назначаются вагинальные таблетки Трихопол по 500 мг на ночь в комплексном лечении.

Местно рекомендуется Далацин-крем на протяжении трех дней интравагинально.

После курса антибактериальной терапии назначаются препараты для восстановления влагалищной микрофлоры.

Наш опыт показал высокую эффективность препарата Солко-Триховак (Valeant) содержащего высокоактивные штаммы *Lactobacillus Acidophilus*, для надежной и длительной защиты влагалища от патогенной микрофлоры. Солкотриховак стимулирует выработку секреторного IgA и его накоплению в цервикальном канале и вагинальной жидкости.¹ Солкотриховак нормализует влагалищную микрофлору, обеспечивает надёжную и долговременную защиту от рецидивов и реинфекций, является эффективным средством при бактериальных вагинозах, хорошо переносится, стимулирует размножение нормальной влагалищной микрофлоры (палочки Дедерлейна (Döderlein)).

Солкотриховак рекомендуется по 0,5 мл в/м 1 раз в две недели, трижды. Ревакцинация проводится однократно через 11 месяцев после третьей инъекции. Все последующие ревакцинации следует проводить 1 раз в два года при наличии медицинских показаний.

Широко используемыми в последние годы для лечения дисплазий шейки матки являются интерфероны (ИФ) и их индукторы. При лечении дисплазий шейки матки, ассоциированных с вирусными инфекциями применяют схемы местного (внутриочагового) лечения и системного введения рекомбинантных интерферонов (лаферон, роферон-А, интрон) от 1 млн. до 4 млн. в сутки.

Местно рекомендуется введение индукторов интерферонов в виде аппликаций (линимент циклоферона 5%), свечей (реаферон, виферон, тиотриазолин) или внутриконтриломно (альфа- и бета-интерферон).

Для лечения герпетической инфекции основным является химиотерапия препаратами ацикловира (Гевиран) или валцикловира (Вальтрекс).

¹IgA — главный специфический механизм защиты слизистых оболочек, не активирует систему комплемента, вызывает специфический Т-клеточный ответ

Гевиран назначается по 400 мг х 3 раза в день на протяжении 5—10 дней или по 200 мг х 5 раз в сутки от 5 до 10 дней. Для эпизодической терапии рекомендуется Гевиран по 800 мг х 2 раза в день.

Супрессивная терапия применяется при хронической рецидивирующей герпетической инфекции (рецидивы — более 6 раз в год).

Перспективным считается использование препаратов, сочетающих противовирусную активность и обладающих способностью к индукции эндогенных интерферонов.

В нашей клинической практике отмечена высокая эффективность препарата Протефлазид (растительного происхождения) при лечении первичной и рецидивирующей инфекции, обусловленной *Herpes genitalis* и HPV-инфекцией.

Протефлазид имеет прямое противовирусное (за счет ингибции ДНК-полимеразы и тимидинкиназы в вирусинфицированных клетках) и иммунокорригирующее действие (в результате индукции выработки эндогенных α - и γ -интерферонов).

Протефлазид применяется per os в виде капель по схеме:

1-я неделя: по 5 кап. х 3 раза в день, 2—3 неделя: по 10 кап. х 3 раза в день, 4-я нед. по 8 кап. х 3 раза в день и местно на тампоне (в разведении 1:3).

Препарат не вызывает осложнений, хорошо переносится больными, обладает выраженным антиоксидантным действием. При рецидивирующей герпетической инфекции курсы терапии Протефлазидом проводятся 3—4 раза в год.

При папилломавирусной инфекции лечение Протефлазидом следует продолжать до 6 месяцев, проводя контрольное цитоморфологическое и ПЦР-обследование.

Противовирусный препарат с иммуномодулирующим действием Изопринозин (активное вещество — инозиплекс) подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Кроме противовирусного действия, препарат обладает и иммуномодулирующим свойством за счет комплекса инозина, что повышает его доступность для лимфоцитов.

Препарат стимулирует неспецифический иммунитет, усиливает продукцию интерлейкинов, повышая синтез антител, стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток. Изопринозин при HPV-инфекции рекомендуется по 1000 мг х 3 раза в день на протяжении 10 дней. Курс повторяется трижды один раз в месяц.

При втором патогенетическом варианте ведущим в лечении является нормализация гормонального фона, так как просто локальные деструктивные методы при этом варианте развития дисплазии мало эффективны и рецидивы заболевания достигают 70—80%.

У пациенток раннего репродуктивного возраста с ЦИН на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении рекомендуется использовать натуральный прогестерон — Утрожестан, который полностью идентичен эндогенному прогестерону.

Утрожестан назначается по 100 мг 2 раза в день с 14 по 28 день цикла на протяжении 3—6 месяцев. Интравагинально Утрожестан по 200 мг с 14 по 26 день цикла применяется у пациенток при лейкоплакиях шейки матки на фоне гиперэстрогении.

Утрожестан является препаратом выбора при лечении дисплазий шейки матки у беременных с угрозой прерывания беременности.

При сочетании дисплазии шейки матки с гиперпластическими процессами эндометрия рекомендуется назначение изомера натурального прогестерона — дидрогестерона (дуфастона).

Дуфастон назначается с 14-го по 26-й дни менструального цикла по 10 мг два раза в день на протяжении 6 месяцев с постепенным индивидуальным подбором дозировки. Дуфастон рекомендуется пациенткам с метаболическим синдромом, так как не увеличивает массу тела.

Для достижения дополнительного антиэстрогенного эффекта гестагены следует назначать с 5-го по 25-й день цикла.

Для повышения эффективности деструктивного лечения предопухолевых заболеваний шейки матки применяется отечественный препарат тиотриазолин, обладающий иммуномодулирующим, противовоспалительным и ранозаживляющим эффектом. После проведения деструкции эпителия шейки матки тиотриазолин назначается в свечах интравагинально на протяжении 15 дней, что значительно ускоряет процессы восстановления эпителиального покрова.

Локальное (деструктивное) лечение направлено на удаление атипически измененного эпителия. Для этих целей используются различные виды химических коагулянтов, цитостатиков и физиохирургических методов (крио-, электро-, радиохирургии, лазерохирургии и лазеротерапии), а также просто хирургического иссечения.

Перед проведением деструктивного лечения обязательно должна быть проведена терапия имеющихся инфекционных заболеваний, осуществлена коррекция гормональных нарушений.

Для деструкции доброкачественных (фоновых) процессов на шейке матки широко используется раствор Солковагина (Valeant), его действие основано на девитализации и прижизненной избирательной фиксации цилиндрического эпителия шейки матки с последующим замещением его многослойным плоским эпителием. Солковагин — специфический раствор органических кислот и цинка в азотной кислоте, обладающий точно выверенным избирательным фиксирующим действием на эктопический цилиндрический и метаплазированный эпителий. Это отличает его от других химических коагулянтов, для которых характерно повреждение всех видов эпителия.

При этом сохраняется анатомофункциональная целостность шейки матки. Зона девитализации проявляется через несколько минут после обработки шейки матки и характеризуется желтовато-белым или серым окрашиванием ткани. Максимальная глубина проникновения раствора не более 2,5 мм. Обработка проводится в первую фазу менструального цикла (1—10 день). Нанесение производится маленьким ватным тампоном, смоченным в растворе Солковагина. Обработка начинается с верхней губы шейки матки.

Аппликацию повторяют через 2—3 мин, используя новый тампон.

После лечения пациентка сразу же отпускается домой, без каких либо ограничений касательно водных процедур и ведения половой жизни. Контрольный осмотр и кольпоскопия проводится через 7—10 дней, в случае необходимости проводится повторный курс, состоящий из 2-х аппликаций.

Заключительный контрольный осмотр — через 4 недели после лечения Солковагином.

Для лечения дисплазии шейки матки применяются **электрокоагуляция, электрорезекция и электроконизация**. Рецидивы после данной процедуры составляют 15—50%. Недостаток метода — необходимость в обезболивании и длительное рубцевание.

Тяжелым осложнением являются стенозы и стриктуры канала шейки матки. Очень частым осложнением диатермо-хирургического лечения является возникновение экстравазатов, телеангиоэктазий и субэпителиальных гематом, которые обозначают как синдром коагулированной шейки. Возникновение этого осложнения связывают со специфическим воздействием электрического тока на

субэпителиальные кровеносные сосуды. Частота возникновения данного осложнения достигает 80%. Одним из наиболее серьезных осложнений является имплантационный эндометриоз. Диатермолечение может способствовать развитию дискератозов, возникновению лейкоплакий, обусловленных нарушением трофики тканей. После электролечения могут проявляться нарушения репродуктивной функции — бесплодие на фоне нарушения шейечного фактора, за счет изменения анатомо-функциональной целостности шейки матки.

Беременных, с диатермолечением в анамнезе, рекомендуется выделять в группу особого риска по родовому травматизму.

Криотерапия — достаточно эффективный метод для лечения дисплазий и кондилом шейки матки. В качестве охлаждающего агента используют жидкий азот — температура кипения -196°C . Степень, быстроту и глубину охлаждения можно регулировать, подавая разное количество паров газа и изменяя длительность криовоздействия.

Для обработки поверхности влажной части шейки матки применяют криозонды различных форм, которые можно подбирать в соответствии с размерами патологического участка. Криозонд подбирают таким образом, чтобы он перекрыл весь патологический участок на шейке матки. Замораживают до тех пор, пока вокруг наконечника не появится ободок из инея на расстоянии 2—2,5 мм от края очага.

Замораживание проводят по методу одного или двухциклового воздействия. При дисплазиях шейки матки рекомендуется двухцикловое замораживание, которое заключается в повторном замораживании ткани через 10—12 мин. после первого.

Одним из недостатков метода является невозможность проведения гистологического исследования участка шейки матки, подвергнувшегося криодеструкции.

Лазеровапоризация позволяет разрушать практически любые образования локально и щадяще под контролем кольпоскопа. Процедуру целесообразно проводить на 5—7 день менструального цикла.

К недостаткам метода следует отнести неполную деструкцию очага при расположении патологического процесса в цервикальном канале, что часто приводит к рецидивам дисплазий.

Радиохирургический метод лечения дисплазий шейки матки обеспечивает атравматичный метод разреза и коагуляции мягких тканей без их разрушения, вызываемого электроприжиганием. При радиохирургическом методе высоко-частотная энергия фактически испаряет клетку. Разрез осуществляется не путем повреждения и ожога клеток, а путем их испарения. При этом соседние клетки остаются не поврежденными, что обеспечивает полноценное морфологическое исследование.

После проведенного радикального лечения предраковых заболеваний шейки матки больные снимаются с диспансерного учета только после не менее чем 4-х кратного кольпоскопического и цитологического обследования.

Первый контроль проводится через один месяц после окончания лечения, затем — каждые 3—6 месяцев на протяжении 1—2-х лет в зависимости от степени тяжести дисплазий.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

У беременных диагностика и лечение дисплазий шейки матки имеют определенные особенности и сложности.

Для своевременной диагностики предопухолевых заболеваний шейки матки у беременных цитологическое, серологическое и кольпоскопическое обследование следует проводить **при первичном обращении беременной в женскую консультацию.**

Эндоскопическая и морфологическая характеристика шейки матки во время беременности определяется влиянием значительных концентраций гормонов — эстрогенов и гестагенов на состояние эпителия, соединительной ткани и кровенаполнения сосудов слизистой оболочки влагалищной части и цервикального канала. Учитывая, что гормональная насыщенность организма женщины меняется на протяжении периода гестации, результаты обследования находятся в определенной зависимости от срока беременности. Параллельно меняются показатели гормональной кольпоцитологии, которые являются критерием баланса половых гормонов в организме женщины.

Для уточнения патологических процессов применяют простую и расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование с

использованием **цитобрашей**, бактериологическое и бактериоскопическое обследование, ПЦР-обследование, изучение гормонального статуса беременных методом ИФА, проведение УЗИ. Это позволяет выяснить патогенетический вариант предопухолевого процесса и оценить степень его тяжести, что определяет тактику лечения беременной.

Сложности в диагностике объясняются тем, что при беременности не только кольпоскопические, но и морфологические аспекты даже в норме отличаются некоторой атипией. Это связано с избыточной пролиферацией, активной секрецией, усиленной васкуляризацией и отеком, а иногда и децидуальной инфильтрацией эпителия шейки матки в период беременности.

В связи с этим в подозрительных случаях кольпоскопию при беременности следует проводить повторно в динамике, обязательно в сочетании с цитологическим обследованием.

При дисплазиях шейки матки, обусловленных инфицированием, необходима идентификация ИППП с последующим противовоспалительным лечением с учетом характера инфекционного агента.

При дисплазиях шейки матки, которые возникли на фоне измененного гормонального статуса беременной, следует более детально изучить гормональный фон, определить степень выраженности нарушений и угрозы прерывания беременности.

Тактика ведения беременных с дисплазиями шейки матки и нарушенным гормональным фоном определяется в зависимости от срока беременности и степени тяжести процесса.

В I триместре проводится гормонотерапия, во II и III — токолитическая терапия, направленная на сохранение беременности. При адекватной терапии, нормализации состояния пациентки и сохранении беременности отмечается уменьшение степени тяжести дисплазии или ее полное исчезновение после родов. В некоторых случаях дисплазии шейки матки не поддаются лечению. При тяжелых дисплазиях (ЦИН-III), определяемой цитологически, необходимо в условиях стационара произвести прицельную биопсию и гистологическое исследование материала.

При легкой и умеренной дисплазии (ЦИН-I, ЦИН-II), необходимо наблюдение за беременной с использованием цитологического и кольпоскопического обследования на протяжении всей беременности.

Окончательно вопрос о выборе метода лечения дисплазии шейки матки определяется через 6—8 недель после родов.

ПРОФИЛАКТИКА

По определению ВООЗ, наиболее перспективным следует считать разработку вакцины против онкогенных штаммов ВПЧ, которая сможет предупредить первичное инфицирование и развитие неоплазии цервикального эпителия. Предполагается, что ВПЧ-вакцинация будет иметь наибольшую ценность для здравоохранения в странах, которые не способны организовать полноценные скрининговые программы, хотя полностью отказаться от традиционных мер профилактики РШМ пока невозможно.

При использовании всех имеющихся возможностей профилактики (профилактика ИППП, абортов, своевременная диагностика и лечение воспалительных процессов на шейке матки, особенно вирусов папилломы человека, которые являются факторами риска по возникновению рака шейки матки, качественный визуальный и цитологический скрининг патологии шейки матки, своевременная диагностика и эффективная диспансеризация больных с предраковыми заболеваниями шейки матки), рак шейки матки можно предотвратить.

Учитывая практически одинаковую частоту случаев заболеваемости раком шейки матки в экономически развитых странах и Украине, то несравненно более высокий процент запущенных форм (III—IV стадии) в Украине скорее связан с низким качеством проведения профилактических осмотров и отсутствием культуры здорового образа жизни.

Программа скрининга для раннего выявления предраковых изменений цервикального эпителия должна отвечать двум основным требованиям: быть эффективной и доступной.

Повышение эффективности профилактики связывают с увеличением охвата женского населения периодическими обследованиями, а также с внедрением новых технологий диагностики (жидкостная цитология, ВПЧ-тестирование, компьютерная диагностика и др.).

Диагностику фоновых и предопухолевых заболеваний шейки матки следует проводить в два этапа. Первый этап — при проведении профосмотров в женских консультациях, поликлиниках, ЦРБ, смотровых кабинетах, ФАПах, сельских амбулаториях, где проводится объективное гинекологическое обследование с осмотром и пальпацией шейки матки с обязательным осмотром лимфатических узлов и проведением цитологического скрининга. При выявлении

патологических процессов на шейке матки при первичном осмотре и при выявлении патологии в цитологии, больную направляют в специализированный кабинет «Патологии шейки матки».

Второй этап — углубленное дообследование в кабинете «Патологии шейки матки» при женских консультациях, родильных домах и ЦРБ, согласно стандартов. При выявлении онкологической патологии направление в онкодиспансер.

Комплексное дообследование и правильное лечение предраковых заболеваний шейки матки позволяет прервать патогенетическую цепь перехода дисплазий в начальные и инвазивные формы рака шейки матки.

ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вакуленко Г.А., Манжура Е.П., Щепотин И.Б. Ключевые звенья патогенеза рака шейки матки, определяющие клинические перспективы // *Здоровье женщины* — 2006-№2(26)-С. 202-206.
2. Воробьева Л.И. Новые технологии в диагностике и лечении онкогинекологической патологии // *Здоровье женщины*. — 2004 (часть 2). — №2(18). — С. 8—10.
3. Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф. Нові підходи до лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. — Матер. Х з'їзду онкологів України. — 2001 г. — С. 216—217.
4. Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф., Воронцова А.Л. та інш. Комплексне органозберігаюче лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій та початкового раку шийки матки у молодих пацієнток (Методичні рекомендації) - Київ - 2006 - 23с.
5. Иванова И.М., Ганина К.П., Исакова П.М. Кольпоскопические признаки патологических процессов шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека // *Акушерство и гинекология*. — 1998. — №2. — С. 38—41.
6. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки - Москва - 2004 - 180 с.
7. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия / — К.: Вища школа. — 1997. — 56 с.
8. Методология организация скрининга рака шейки матки. — Пособие для врачей. — М. — 2004. — 32 с.
9. Новикова Е.Г. Диагностика и лечение предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки // *Заболевания шейки матки*. — М.: Медицина, 1997. — С. 63—66.
10. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Профилактика папилломавирусной инфекции и рака шейки матки // *Гинекология* - 2005-Т.7-№1-С.5-11.
11. Andersen E.S., Hust M. Cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia: 10 year follow-up // *Cynecol. — Oncol.* — 1992. — Jun. — Vol. 45(3) — P. 240—242.
12. Baldauf J.J., Dreyfus M., Ritter J, Meyer P., Philippe E. Risk of Cervical Stenosis After Large Loop Excision or Laser Conization // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 6. — P. 933.

13. Jobson V.W. Cryotherapy and laser treatment for intraepithelial neoplasia of the cervix, vagina and vulva // *Oncology-Hutingt.* — 1991. — Aug. — Vol. 5(8). — P. 69—72.

14. Jansen F.W., Trimboos J.B., Hermans J., Fleuren G.J. Persistent cervical intraepithelial neoplasia after incomplete conization: predictive value of clinical and histological parameters // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 1994. — Vol. 87(4). — P. 270—274.

15. Schwartz S.M., Daling J.R., Shera K. et al. Human Papillomavirus and prognosis of Invasive Cervical Cancer: A Population-Based Study // *J.Clin.Oncol.* - 2001- Vol.19. -P.1906-1915.

16. Галузева програма „Скринінг патології шийки матки на 2005—2010 роки” - Київ - 31.12.2004р. - Наказ №677.